FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N° 470

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Fernand, Antoine CLARÈS

Né le 3 janvier 1903 à Saint-Louis d'Algérie (Algérie)

LES ÉPREUVES BIOLOGIQUES DANS LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A STREPTOBACILLE DE DUCREY

Président : M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1930

470

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 — **THÈSE** N° _

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Fernand, Antoine CLARÈS

Né le 3 janvier 1903 à Saint-Louis d'Algérie (Algérie)

LES ÉPREUVES BIOLOGIQUES DANS LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A STREPTOBACILLE DE DUCREY

Président : M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1930

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
De GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentle.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
REFTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
DEBRE	Clinique médicale.	MATHIEU. . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER .	Clinique médicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.
LERI	Clinique médicale.	LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER. . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

En témoignage de filiale affection et de reconnaissance.

A MES SŒURS, A MES FRÈRES

A MES BELLES-SŒURS, A MES BEAUX-FRÈRES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. le Professeur H. GOUGEROT

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital St-Louis
Président de la Société française de Prophylaxie sanitaire et morale

Qui a bien voulu me faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ALGER

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A M. JEAN WEILL
Interne des Hôpitaux de Paris

Pour le remercier des précieux conseils qu'il m'a prodigués.

INTRODUCTION

Depuis que les travaux de Bassereau, de Ricord, de Clerc, de Fournier, ont distingué la chancrelle des autres maladies vénériennes, celle-ci est apparue aux auteurs qui lui ont consacré des descriptions comme le type de la *maladie locale* intéressant exclusivement le vénérologue.

Le diagnostic en était alors une question de clinique pure et c'est un de ses caractères importants mais non constant qui distinguait le chancre « *mou* » du chancre syphilitique ou chancre « *induré* ».

Il est, bien entendu, facile de critiquer un diagnostic qui repose exclusivement sur la morphologie des lésions.

Dans bien des cas l'aspect n'est pas typique. Une localisation particulière, l'association d'une autre infection, l'application intempestive de topiques, modifient les caractères cliniques usuels du chancre mou et c'est en vain que le spécialiste le plus averti cherche à analyser point par point la lésion méconnaissable.

Cependant ce problème ne constitue pas une simple curiosité botanique. Bien au contraire il présente une

grande importance pratique. Faute de reconnaître la nature chancrelleuse d'une ulcération d'aspect bénin, on laisse se développer un bubon inguinal beaucoup plus gênant pour le malade et beaucoup plus difficile à guérir que le « *chancre-porte-d'entrée* ». Et l'erreur inverse peut être encore plus grave si, par exemple, on étiquette chancre mou un chancre syphilitique qui demande une thérapeutique d'urgence.

La découverte de l'agent spécifique de cette infection, faites par Ducrey (de Naples) devait en 1889, faire franchir au problème diagnostique une nouvelle étape, semblant décisive : désormais on allait pouvoir retrouver, sur l'ulcération chancrelleuse, le streptobacille spécifique qui en affirme le diagnostic. Mais c'est là une ambition qui ne peut toujours être réalisée. Nous verrons plus loin combien il peut être délicat de reconnaître, à l'examen direct d'un frottis, la présence du bacille de Ducrey et combien il peut être difficile d'en obtenir en culture des colonies identifiables.

Cependant, peu à peu on s'est rendu compte que la chancrelle n'est pas exclusivement l'affection vénérienne locale qu'on décrivait tout d'abord. D'importants travaux de biologie générale « ont fait sortir le chancre mou du cadre étroit de la vénérologie, pour lui assurer une place à part, très spéciale, dans le groupe des maladies infectieuses » (Pautrier). Et, de ces recherches, sont sortis, outre un procédé thérapeutique très important, des critères biologiques nouveaux que nous allons étudier.

BACTÉRIOLOGIE

Avant d'aborder les autres procédés qu'offre la biologie générale pour diagnostiquer les infections chancrelleuses, nous allons rappeler quelles ressources apporte la bactériologie.

A. — **Examen direct d'un prélèvement**

C'est surtout à la périphérie d'une ulcération chancrelleuse qu'on peut en rencontrer l'agent pathogène, sous le bord décollé qui la limite.

On étale sur une lame le pus prélevé, avec précaution, pour ne pas détruire les groupements bacillaires caractéristiques.

Après avoir laissé sécher spontanément ou dans l'étuve à 37°, on fixe le pus avec de l'alcool à 95° qu'on fait agir deux minutes. Laissant égoutter l'alcool, on colore immédiatement après.

Toutes les couleurs d'aniline imprégnent bien le bacille de Ducrey mais il se décolore par la méthode de Gram.

On peut employer le *mélange de* Pick *et* Jacobsohn que recommande Queyrat :

Solution de fuchsine de Ziehl	X gouttes
Solution de bleu de méthylène à 1 % . . .	VIII gouttes
Eau distillée	20 cc.

Il est recommandé de préparer ce mélange au moment de s'en servir et de laisser le colorant dix bonnes minutes sur la préparation.

Plus simplement on peut prendre la *solution de Ziehl diluée* au quart et la laisser agir cinq minutes. La *thionine phéniquée* donne également de bonnes colorations. Pour la préparer il faut dissoudre 0 gr. 50 de thionine dans 10 grammes d'alcool absolu en broyant le colorant dans un mortier. On verse ensuite doucement dans le mélange de l'eau phéniquée à 1 %. On laisse agir cinq minutes le colorant.

Enfin citons le *procédé de* Milan Kitchevatz qui consiste à recouvrir la lame de la solution de bleu de méthylène et à la chauffer à trois reprises jusqu'à émission de fumée.

Après la coloration, quel qu'en soit le procédé, il faut bien laver la lame car le bacille, qui reste fortement coloré, apparaît d'autant mieux que le fond est bien éclairci par le jet d'eau.

Après séchage on examine à l'immersion.

Le bacille de Ducrey est un bacille court de 0 μ 50 de largeur sur 1 μ 50 à 2 μ de long. Ses extrémités sont arrondies. Il est parfois un peu étranglé à sa partie moyenne.

Les extrémités prennent plus fortement la coloration, le centre restant quelquefois clair.

Les bacilles peuvent être englobés dans des cellules de pus. Ils sont cependant libres le plus souvent, tantôt disséminés, tantôt formant des chaînettes isolées, tantôt groupés en un faisceau de 4 à 10 chaînettes réunies à l'une de leurs extrémités, s'écartant en éventail à l'autre extrémité. Ce dernier aspect, très caractéristique, est assez rarement rencontré et dans certains cas, au lieu de cet aspect streptobacillaire, c'est sous forme de cocci que se présentent les microbes de la chancrelle (Queyrat). Sur le frottis du pus prélevé à la surface du chancre on retrouve, en outre, divers saprophytes de la peau. Dans les tissus, les bacilles sont disposés en faisceau de longues chaînettes qui s'enfoncent profondément entre les fibres du tissu conjonctif et les cellules.

Il peut être délicat de distinguer le bacille de Ducrey du *bacille de la gangrène cutanée* décrit par Milian. Mais ce dernier bacille présente des caractères culturaux bien distincts, poussant très facilement en bouillon simple. Le *bacillus pyocyaneus*, le *bactérium cutis commune*, le *bactérium coli* peuvent aussi rappeler par leur morphologie, celle du streptobacille de la chancrelle.

B. — Culture du bacille de Ducrey

Le streptobacille ne se développe pas sur les milieux ordinaires et Ducrey avait échoué dans ses tentatives de culture.

Petersen note en 1895 qu'il a obtenu un résultat sur de la gélose-sérum.

Istamanor et Akopiantz en 1897, Lenglet en 1898 réussissent à le cultiver en utilisant les produits de la digestion des éléments protéiques de la peau humaine par des ferments solubles.

Mais ce sont Bezançon, Griffon et Lesoued qui ont rendu pratique cette culture, en employant le *sang de lapin gélosé* ou le *sérum de lapin non coagulé*.

Le bacille est aérobie — anaérobie facultatif — et pousse à 37°. Il donne au bout de 24 h. sur la gélose au sang « des colonies arrondies, saillantes, brillantes, qui atteignent leur complet développement en 48 h. et sont alors opaques, grisâtres, larges de 1 à 2 millimètres ». Ces colonies n'adhèrent pas à la gélose, mais glissent à sa surface sans se laisser dissocier.

La culture est également abondante dans le liquide de condensation.

Sur cette gélose au sang, les bacilles sont isolés ou groupés en amas, en courtes chaînettes.

Les repiquages donnent des colonies plus nombreuses, mais jamais confluentes, sans que le bacille ne perde sa virulence. Il conserve sa vitalité pendant trois semaines.

Des modifications ont été apportées à ce milieu par Reenstierna, par Nicolle.

D'autres milieux favorables ont été proposés par Frey, par Teague.

Bruschettini mélange à la gélose du blanc d'œuf et du sang.

Durand (de Tunis) substitue au sang du lapin celui

du mouton. Il ensemence sur gélose ordinaire à 3 % contenant 20 à 30 % de *sang de mouton défibriné*. Il a essayé également le sang de mouton défibriné pur et le sang de mouton, non défibriné recueilli en tubes stérilisés puis soumis à la coagulation spontanée ; avec ce dernier milieu il ensemence dans le sérum exsudé. Il utilise ces nouveaux milieux à démontrer la présence du bacille de Ducrey dans le pus des bubons chancrelleux.

On sait que cette recherche n'est pas souvent positive : Tomascewski la réussit dans 40 % des cas et Saelhof dans moins de 30 % avec les milieux classiques. Durand constate qu'avec son milieu le streptobacille est décelé 48 fois sur 49 bubons examinés.

« Les colonies se développent, dit-il, sur un ou plusieurs tubes de gélose au sang de mouton au bout de deux à trois jours d'étuve avec leur aspect caractéristique. Le sang pur, qu'il soit défibriné ou coagulé, ne permet au bout de ce temps que de voir, sur préparation colorée, quelques streptobacilles souvent de formes anormales. Il faut, pour avoir un développement abondant, repiquer ces cultures très pauvres sur gélose au sang. Il y a cependant intérêt à ne pas négliger ces milieux qui, parfois, donnent des résultats positifs alors que les milieux solides restent stériles ».

Cette dernière constatation a d'ailleurs été faite également par MM. Nicolau et Banciu. Ils ont remarqué que, dans les premières cultures, lorsqu'elles réussissent, les germes se développent surtout dans le liquide de condensation. Aussi ont-ils essayé d'emblée la culture

du parasite en un milieu liquide. Cette façon de procédé qui, disent-ils, paraîtrait *a priori* impropre à l'isolement d'une bactérie cutanée, leur a donné pleine satisfaction.

Ils utilisent une solution de *peptone de Merck à 1 %* dans l'eau physiologique. On répartit la solution dans des tubes à essai et, après stérilisation, on ajoute un cinquième de *sang humain défibriné*. Pour éviter l'action phagocytaire du sang frais il ne faut ensemencer que le lendemain. On obtient ainsi un riche feutrage de streptobacilles après 24 et surtout 48 heures d'étuve à 35° ou à 36°.

Les germes se multiplient surtout au niveau du culot sanguin et dans la portion du liquide qui se trouve immédiatement au-dessus, où ils constituent soit un dépot grumeleux grisâtre sur la paroi du tube, soit de petits flocons libres et flottants. Les germes deviennent de plus en plus rares, à mesure qu'on monte vers la surface ; c'est donc au fond du tube qu'on doit toujours les chercher quand il s'agit de faire des préparations ou de pratiquer un repiquage.

La première culture est relativement pauvre. Sur lame les préparations montrent des chaînes bacillaires courtes, tantôt isolées, tantôt accolées parallèlement, constituant des mèches plus ou moins pelotonnées. Après quelques repiquages, la culture se développe abondamment, montrent sur lame, de nombreuses chaînes plus ou moins enchevêtrées, parfois d'une longueur considérable.

Conservées à la température de la chambre, les cul-

tures gardent leur vitalité jusqu'au 20e jour. Repiquées à temps, elles peuvent être conservées très longtemps mais perdent au bout de 15 à 20 jours leur virulence initiale.

Rivalier note lui aussi l'intérêt des milieux liquides pour la conservation des souches streptobacillaires et il emploie le mélange, à parties égales, de bouillon ordinaire et de sérum de lapin.

Pour obtenir des colonies abondantes, comme cela est nécessaire dans la préparation des antigènes, il a recours à un autre artifice qui consiste à incorporer des albumines végétales (macération de haricots secs) aux milieux ordinaires.

Il ajoute ainsi à cinq parties de gélose molle fondue dans une boîte de Roux une partie de cette macération et deux parties de sang humain défibriné.

Telles sont les ressources que nous apporte la bactériologie dans le diagnostic des affections streptobacillaires. Nous voyons que l'examen direct peut comporter de fréquentes difficultés d'interprétation ou bien demeurer négatif, quand bien même le prélèvement aurait été fait sur un chancre mou authentique.

Jausion approuvé par Milian insiste d'ailleurs sur l' « insuccès désespérant de toutes les techniques microscopiques concernant le diagnostic du chancre mou, même avec des méthodes spéciales de coloration et de mordançage telles que celles de Burnier, de Milan Kitchevatz ». Cet auteur va même jusqu'à dire qu'il n'y a jamais, à l'examen direct, un aspect microbiologique indiscutable.

Quant à la culture elle est, ajoute-t-il, « un véritable tour de force ».

Le nombre et la complexité des procédés qu'on a proposés et dont nous n'avons résumé que quelques-uns en est la meilleure preuve. D'ailleurs ces méthodes, perfectionnées surtout pour récolter les souches nécessaires à la préparation des vaccins, utilisent autant que possible des chancres de repiquage comme point de départ. Ces inoculations positives constituent alors un argument clinique qui suffit au diagnostic et qui rend la culture superflue.

Nous allons donc, à présent, passer en revue les ressources que nous apportent les différents procédés d'inoculation.

LES INOCULATIONS

Le pus chancrelleux est virulent. A l'abri de l'air il conserve longtemps cette virulence — 17 jours selon Ricord — la garde également bien dans l'urine, dans le mucus vaginal et dans l'eau. Au contraire il la perd par dessication, en 24 à 36 heures à la température ordinaire, en une heure par chauffage à 42° (Aubert).

Le refroidissement à — 16° (Jullien) ne stérilise pas le pus du chancre mou. Au contraire les antiseptiques faibles, les bases, les acides détruisent les bacilles.

Le pus prélevé sur un chancre mou et immédiatement inoculé doit donc, en principe, provoquer une pullulation du streptobacille sur un organisme réceptif.

Nous étudierons d'abord le résultat des inoculations chez l'animal.

A. — L'inoculation à l'animal

On a tout d'abord considéré qu'il était impossible d'inoculer les animaux ordinaires de laboratoire. Seul le singe s'est montré réceptif.

Ch. Nicolle puis Thibierge, Ravaut et Le Sourd,

Tomasczewski, Bizard et Sicard ont étudié le chancre mou expérimental du macaque. Ils ont montré que, pour l'inoculation, le point d'élection est le bord de la paupière. On obtient ainsi des passages de singe à singe. Chaque animal n'est pas indéfiniment réinoculable en un même point ; mais peut-être cette immunité locale n'est-elle qu'apparente, et due seulement à la sclérose cicatricielle de la paupière trop souvent inoculée.

Chez le cobaye Himmel a réussi en 1901 des inoculations positives intrapéritonéales en affaiblissant l'immunité naturelle de cet animal par différents artifices.

Il part de cultures pures obtenues sur sang de cobaye coagulé. Injectant celles-ci, sous la peau et dans la cavité péritonéale de l'animal il constate qu'en 10 à 15 minutes il se produit une phagocytose intense, des bactéries demeurant encore libres en grand nombre. Au bout de 24 heures il est très difficile de trouver des bactéries non englobées. Mais l'exsudat réensemencé au bout de trois jours peut encore donner un résultat positif. Au delà de ce temps, les cultures demeurent stériles.

L'injection sous dure-mérienne donne des résultats analogues.

On peut accélérer la phagocytose en provoquant l'afflux préalable des leucocytes dans le tissu où l'on va faire l'inoculation (en y injectant du bouillon stérilisé, 24 heures à l'avance, par exemple). Au contraire les bactéries succombent plus lentement si la leucocytose

est retardée (lorsque l'animal est maintenu dans une chambre froide à 4 ou 5°, ou s'il est en inanition, ou si on lui a fait l'inoculation 15 jours à l'avance, de bacilles tuberculeux).

Himmel a également augmenté la virulence du bacille de Ducrey en injectant, une demi-heure avant l'inoculation, de *l'acide lactique* dans le péritoine du cobaye. La phagocytose fait alors défaut et l'animal succombe. Les bactéries prélevées sur lui et réinoculées successivement à d'autres cobayes, avec des doses décroissantes d'acide lactique peuvent après plusieurs passages, tuer l'animal sans aucune injection modificatrice préalable.

L'inhibition des fonctions de défense peut aussi s'obtenir par l'injection préalable d'antialexine (Wassermann) et permettre l'exaltation progressive de la virulence du bacille.

Mais ce sont là des faits qui intéressent plus la biologie et la pathologie générale que le diagnostic.

Nicolau et Banciu ont repris les essais de transmission à l'animal. Ils ont échoué chez la *souris*, le *chien*, le *chat*, le *mouton*, le *cheval*.

L'inoculation de la cornée du *cobaye* par scarification ou l'injection d'une culture dans la chambre antérieure de l'œil détermine une kérato-conjonctivite plus ou moins intense mais sans caractères spécifiques et qui disparaît rapidement.

Par contre comme Gravagna ils ont obtenu des résultats avec le *lapin*. La réceptivité de cet animal n'est pas très marquée et ne paraît pas égale sur toute l'étendue du tégument. C'est à l'oreille que les résultats sont les

meilleurs. Encore faut-il recourir à certains artifices pour diminuer la résistance naturelle des tissus. Un de ces procédés consiste à ralentir la circulation veineuse en appliquant, à la base de l'oreille, immédiatement après l'inoculation une ligature élastique modérément serrée maintenue 24 à 48 heures. Il en résulte de l'œdème et un léger refroidissement des tissus. Un autre procédé est constitué par l'inoculation répétée en un même point, deux ou trois jours de suite, du matériel virulent.

L'inoculation est pratiquée à la face interne de l'oreille, dans son tiers supérieur, en injectant avec une aiguille fine, immédiatement sous la peau, un quart de centimètre cube d'une culture streptobacillaire bien développée en milieu liquide et provenant d'une souche fraîche.

Deux ou trois jours après l'inoculation il se développe à l'endroit injecté une infiltration nodulaire assez bien délimitée ayant des dimensions variables, de celles du pois à celles d'une pièce de un franc. En 3 ou 4 jours le nodule se ramollit, devient fluctuant. La ponction en extrait alors quelques gouttes d'un pus épais, crémeux, constitué exclusivement de leucocytes polynucléaires en phagocytose très active. Au microscope les cellules apparaissent bourrées de bacilles encore reconnaissables ou déjà en état de désintégration granuleuse. En outre, entre ces cellules, on voit des bacilles chancrelleux typiques libres, parfois très nombreux, disposés en longues chaînes parallèles ou en amas.

Quelques jours après le ramollissement, la peau qui

recouvre le nodule se sphacèle, s'élimine, laissant une perte de substance qui se recouvre bientôt d'une croûte rouge brun. La croûte enlevée laisse voir une ulcération de forme irrégulière, à bords décollés, à fond anfractueux, couvert d'une abondante sécrétion muco-purulente gris sale, qui reproduit donc parfaitement l'aspect d'un chancre mou. L'examen histopathologique confirme d'ailleurs ce rapprochement. Le pus prélevé a les mêmes caractères que celui qu'on avait extrait de la pustule, mais la phagocytose s'y trouve plus avancée.

Les auteurs, inoculant à l'homme le pus d'une de ces ulcérations datant de quatre jours, ont obtenu un résultat positif. Par contre toutes les tentatives de passages à un autre lapin ont échoué.

Après une période d'état de 7 à 8 jours le chancre mou expérimental du lapin entre spontanément en involution : les bacilles deviennent de plus en plus rares et la perte de substance finit par se cicatriser, après une durée totale de 10 à 15 jours.

L'infection chancrelleuse ne confère au lapin aucune immunité. Les réinoculations pratiquées chez le même individu, à des époques différentes, à la même oreille ou à l'oreille opposée, donnent des lésions parfaitement comparables à celle de la première infection.

Nicolau et Banciu ont également tenté chez le lapin l'inoculation dans d'autres organes. Dans le testicule, à la cornée, on n'observe que des lésions congestives passagères et les auteurs roumains n'ont pas obtenu les lésions ulcératives de la cornée contenant du streptobacille et réinoculables en série à l'homme et à l'ani-

mal, comme Fontana l'a observé 7 fois sur 25 animaux inoculés.

L'injection intraveineuse ne donne au lapin qu'un léger choc et les bacilles disparaissent de sa circulation au bout d'une heure.

L'inoculation du bacille de Ducrey est donc possible chez l'animal en ayant recours à différents artifices. Mais la difficulté même de ces expériences, la nécessité de recourir le plus souvent de l'injection d'une culture fraîche elle-même délicate à obtenir, en limitent la portée pratique. Le médecin demandant au laboratoire un moyen de diagnostic devra recourir à des procédés plus simples et plus directs.

B. — Inoculation à l'homme

Chez l'homme il ne peut s'agir, bien entendu, que d'autoinoculation faite dans un but pratique au malade qui est porteur d'une lésion suspecte.

C'est là un procédé qui a été mis en œuvre par les premiers expérimentateurs du chancre mou, Ricord, Rollet, Nodet.

1° — La cuti-inoculation (méthode classique).

La technique en est actuellement bien réglée. C'est à la région deltoïdienne qu'il convient de la pratiquer. Elle se fait au moyen d'un vaccinostyle flambé et *refroidi*, chargé d'une parcelle de pus prélevée sous le bord de la plaie. Il faut avoir soin de ne pas désinfecter à l'alcool

la peau du malade, mais de la laver simplement à l'eau bouillie ; on pratique une scarification légère comme pour l'épreuve de Pirquet ou pour la vaccination jennerienne, en ayant soin de la faire punctiforme et non linéaire puisqu'en cas de résultat positif toute sa longueur du trait se chancrellise.

On recouvre ensuite le point inoculé d'un petit verre de montre maintenu par un morceau de leucoplaste fenêtré, ce qui permet de suivre l'évolution de la lésion tout en la protégeant. Au bout de 24 heures apparaît autour de la piqûre une petite tache érythémateuse. Dès le deuxième jour, l'épiderme se soulève, puis il se forme une vésico-pustule et le 3e jour il se produit une petite ulcération dont l'aspect est caractéristique, rappelant en tous point un chancre mou banal à son début, avec le même bord décollé, le même fond grisâtre et sphacélique. Cette petite ulcération ne saurait donc être confondue avec une lésion infectieuse banale et, de plus, on y trouve le bacille de Ducrey à l'état de pureté.

Aussitôt l'examen terminé, il faut détruire sans retard le chancre expérimental avec la pointe du thermocautère. Il ne faut donc jamais attendre plus tard que le 3e jour pour revoir un malade à qui l'on a fait une antoinoculation, ni entreprendre cette épreuve sans la certitude qu'il pourra se représenter dans ce délai. Sinon on risquerait de créer un nouveau chancre, parfois difficile à guérir. Au contraire, pratiquée prudemment, l'autoinoculation ne présente aucun inconvénient et rend les plus grands services pour le diagnostic.

Ce procédé si simple et si intéressant n'offre cepen-

dant pas une sécurité parfaite car sa sensibilité est limitée et se trouve en défaut dans bien des cas d'infections chancrelleuses authentiques, ainsi qu'en font foi les observations de Gougerot, Joyeux, Burnier et Blum sur lesquelles nous aurons à revenir.

Ravaut et Rabeau, pour pallier à ces échecs ont imaginé un procédé plus sensible qui leur a, dans certains cas, donné des renseignements que la cuti-inoculation n'avait pu leur fournir.

2° — L'intradermo-inoculation de Ravaut et Rabeau.

Ces auteurs ont ainsi décrit leur technique :

« S'il s'agit d'un chancre, nous grattons sa surface avec un vaccinostyle et diluons dans un peu d'eau cette sérosité ; s'il s'agit d'un bubon, nous extirpons par ponction quelques gouttes de pus. Ces produits sont aussitôt réinoculés au bras, à la dose de deux à six gouttes, comme dans une intradermoréaction ; au dessous nous pratiquons une scarification comme on le fait d'habitude pour le repiquage du chancre mou, et déposons à sa surface quelques gouttes du même matériel ; l'on recouvre ensuite d'un verre de montre.

« Quelquefois les deux inoculations marchent de pair et sont positives toutes deux. *Mais souvent la cuti inoculation est négative, alors que l'intradermo-inoculation est positive, et c'est là tout l'intérêt de cette méthode.*.

« Les lésions produites par cette intradermo-inoculation varient depuis la simple papule jusqu'au nodule nécrotique qui se développe en 3 à 6 jours selon la viru-

lence du produit inoculé ; dans les cas types, il se forme au point d'introduction de l'aiguille et au centre du nodule, au bout de 48 heures, une petite vésicule purulente qui se nécrose et donne lieu souvent, en 3 à 6 jours, à un chancre mou typique de réinoculation, il n'est pas toujours facile d'y retrouver des bacilles de Ducrey, c'est souvent une question de patience.

« Si le produit est peu virulent, ces chancres de réinoculation peuvent rétrocéder spontanément. Chez deux malades dont nous avions électro-coagulé les bubons, nous avons vu disparaître spontanément, et les chancres de réinoculation et les chancres mous développés accidentellement sur le scrotum. Il s'agit là de faits rappelant ceux que nous avons décrits déjà sous le nom d'*autodermothérapie*.

« Il y aurait lieu de compléter cette étude par la recherche des résultats fournis par les cultures de ces lésions.

« Dès maintenant ces intradermo-inoculations nous ont permis de constater :

« 1° La supériorité de ce mode d'inoculation donnant des résultats positifs alors que la cuti-inoculation habituelle est négative ;

« 2° La possibilité de démontrer la nature chancrelleuse de certaines lésions torpides, atones du prépuce du gland, pour lesquelles le diagnostic de chancrelle est discutable ;

3° La possibilité de démontrer la nature chancrelleuse de certains bubons, dits *d'emblée*, sans porte d'entrée visible ;

4° Des différences dans le degré de virulence, la durée d'incubation et d'évolution de certaines lésions chancrelleuses. »

L'intradermo-inoculation fournit encore entre les mains de Ravaut, Rabeau et Didier-Hesse, d'autres succès de diagnostics.

Le 12 juin 1930, ces auteurs ont rapporté à la Société de Dermatologie de Paris l'histoire d'un malade, porteur d'un bubon à évolution lente et chez lequel on ne trouvait aucun chancre porte d'entrée. Tous les procédés habituels restant négatifs, c'est l'intradermo-inoculation du pus retiré par ponction qui permet de reconnaître la nature véritable de l'adénite.

G..., entre à l'hôpital St-Louis, le 23 avril 1930 pour un bubon inguinal droit. Il affirme que son dernier coït remonte à la fin de janvier. Il n'a remarqué, les jours suivants, aucune lésion des organes génitaux : le malade est circoncis et fait chaque jour une toilette génitale au cours de laquelle il se surveille.

Quinze jours après, vers le 15 février, apparaît dans l'aine droite une tuméfaction : elle augmente peu à peu chaque jour pendant les mois de février, mars, avril, et l'amène à l'hôpital à la fin d'avril, soit un peu plus de deux mois après son début.

Le 23 avril, à l'entrée, un examen minutieux de la région génitale, de l'anus, des pieds, ne montre ni ulcération, ni cicatrice. Le bubon est du volume d'un gros œuf de pigeon, non ramolli, légèrement douloureux. La peau est de couleur normale.

Le 25 avril on ponctionne le bubon à la pipette et on en retire, par forte aspiration, une sérosité sanglante. Avec celle-ci on pratique :

a) des examens sur lames qui sont négatifs;

b) une cuti-inoculation au bras gauche, sous verre de montre, selon le procédé classique : elle est également négative ;

c) une intradermo-inoculation, au-dessous de la précédente, avec quatre gouttes de la dilution de cette sérosité dans de l'eau distillée : elle nous donne deux jours après, un petit chancre expérimental dans lequel nous trouvons du bacille de Ducrey.

Le 30 avril le bubon se ramollit ; nous l'incisons avec une curette et l'électroagulons ; nous en grattons les parois et diluons le produit de râclage dans l'eau distillée. Avec ce produit nous pratiquons aussitôt au bras droit :

a) une cuti-inoculation, sous verre de montre, selon le procédé classique : elle est encore négative ;

b) une intradermo-inoculation, selon le procédé que nous avons décrit : elle est positive avec présence de bacilles de Ducrey.

Le 2 mai, avec le pus de la chancrelle du bras gauche, déterminé par l'intradermo-inoculation du 25 avril, nous pratiquons des scarifications sur le sillon balano-préputial du malade : elles restent négatives.

Pour contrôler la virulence de ce produit, nous pratiquons le 5 mai les expériences suivantes avec le produit d'excrétion de cette même chancrelle expérimentale du 25 avril qui avait renfermé des bacilles de Ducrey :

a) Des scarifications de la région préputiale : elles restent négatives ;

b) Une intradermo-inoculation dans la muqueuse du sillon balano-préputial : elle donne lieu à la formation d'une petite papule qui va en s'atténuant, mais persiste jusqu'au 21 mai sous forme d'un petit grain de plomb au centre duquel on voit toujours la cicatrice provoquée par l'aiguille. A titre de contrôle on a pratiqué deux intradermo-réactions dans la même région, avec de l'eau distillée et de l'hémostyl, et il ne s'est formé aucune lésion comparable ;

c) Une intradermo-inoculation au bras : elle donne une papule centrée par une pustulette dans laquelle on ne trouve pas de bacille de Ducrey.

Quinze jours après la papule persiste encore : son centre montre une croûtelle qui, enlevée au vaccinostyle, laisse à sa place une petite cavité creuse, à l'emporte-pièce qui, à la loupe a toutes les apparences d'un chancre minuscule de réinoculation, mais toujours sans bacilles de Ducrey.

Dans ce cas les examens sur lames, la cuti-inoculation du pus prélevé dans le bubon étaient donc négatifs. La nature chancrelleuse de cette adénite n'a pu être démontrée que par l'intradermo-inoculation. Celle-ci a été suivie à deux reprises différentes de chancres mous expérimentaux typiques renfermant des bacilles de Ducrey. La virulence du bacille s'est d'ailleurs atténuée rapidement puisque le repiquage du chancre expérimental contenant des bacilles, pratiqué huit jours après dans les mêmes conditions, ne reproduit plus qu'une lésion minuscule dans laquelle on ne trouve pas de bacilles. Ainsi *le résultat de l'intradermo-inoculation varie suivant la virulence du produit utilisé, du chancre mou typique contenant des bacilles, jusqu'à la simple papule, parfois centrée d'une minuscule ulcération, sans bacilles décelables.*

Cette méthode, pour séduisante qu'elle soit, n'est cependant pas exempte de danger.

L'observation d'Arnault, Tzanck et Jean Dalsace en apporte la preuve :

Au début de mai 1930 une jeune femme consulte pour une ulcération de la fourchette à bords décollés, à fond sa-

nieux, ni indurée, ni douloureuse qui persistait depuis le début d'avril malgré des soins locaux et s'accompagnait d'une réaction ganglionnaire douloureuse. Localement la recherche du tréponème et du bacille de Ducrey sont sans résultats ; le Wassermann est négatif dans le sang.

Les caractères cliniques n'étant pas absolument nets, on pratique le 16 mai une intradermo-réinoculation avec une goutte du produit de sécrétion du chancre à la face antérieure de la cuisse droite.

A la cuisse gauche une intradermo-réaction au Dmelcos se montre positive les jours suivants. Un traitement au Dmelcos est institué à partir du 20 mai et amène la guérison du chancre vulvaire.

Par contre l'évolution du chancre de réinoculation est beaucoup plus dramatique : dès le lendemain de l'inoculation la malade présente une grosse réaction locale et générale. Une plaque rouge à centre plus foncé, de la dimension d'une paume de main apparaît à la face antérieure de la cuisse.

Elle est entourée d'une zone de lymphangite et est extrêmement douloureuse. La température monte à 40°. Aucune réaction ganglionnaire n'apparaît.

En présence de l'importance de ces phénomènes inflammatoires étendus à distance, nous n'avons pas osé pratiquer la cautérisation systématique de l'élément de réinoculation, comme la chose peut se faire aisément sur le chancre mou minime d'une autoinoculation ordinaire. Nous ordonnons des pansements humides alcoolisés et après trois jours de fièvre et d'anorexie, nous hospitalisons la malade. La lymphangite diminue, la plaque rouge se limite, mais au milieu se dessine rapidement une tache violacée d'aspect sphacélique qui, à partir du sixième jour, laisse apparaître un chancre mou typique à bords décollés, déchiquetés et surélevés à fond purulent, saignant et très douloureux à la pression.

Malgré le traitement au Dmelcos qui s'accompagne de

grandes ascensions thermiques, l'ulcération s'agrandit et se creuse. Ce n'est qu'au bout d'une quinzaine de jours qu'elle commence à bourgeonner légèrement.

L'intradermo-réinoculation a donc produit chez cette jeune femme un chancre mou presque phagédénique, résistant à toute thérapeutique alors que l'élément initial était lui-même guéri.

Un tel cas commande une grande prudence dans la pratique des intradermo-inoculations : tout d'abord comme le fait remarquer Milian, il faut réserver la méthode aux cas où la cuti-inoculation classique a été négative. D'autre part ainsi que le conseille Ravaut, il faut diluer le produit à injecter pour éviter d'inoculer en même temps une trop grande quatité de microbes saprophytes, chaque fois que la lésion est ulcéreuse et exposée aux infections secondaires. Cette précaution est inutile si l'on part d'un bubon ulcéré dont le pus, très souvent, paraît aseptique avec les procédés ordinaires. Enfin il faut que l'inoculation soit rigoureusement intradermique, sinon la lésion risque de s'étaler dans l'hypoderme.

LES RÉACTIONS BIOLOGIQUES GÉNÉRALES

Nous avons étudié dans les deux précédents chapitres des procédés de diagnostic mis en œuvre à partir d'une lésion chancrelleuse, chancre mou ou bubon. Nous cherchions à mettre en évidence, dans l'accident local, le streptobacille spécifique ou bien, partant d'une manifestation peu typique cliniquement à reproduire un chancre typique contenant le bacille de Ducrey en culture pure.

Pour employer ces moyens directs, il faut que l'infection chancrelleuse soit en pleine évolution et non modifiée artificiellement. Si au contraire il s'agit d'un chancre papuleux, d'un bubon torpide ou depuis longtemps ulcéré, d'une localisation atypique trop exposée aux infections secondaires, tout peut être en défaut comme nous le verrons plus loin. De la même façon l'usage intempestif de caustiques fait par tant de malades sur le conseil d'un herboriste et avant la visite médicale, rend négative la recherche du bacille dans des lésions qui continuent cependant d'évoluer.

Or, comme nous l'indiquons dans l'introduction de ce travail, l'infection streptobacillaire est une maladie générale dont les manifestations habituelles perceptibles

restent localisées mais qui détermine dans l'organisme des modifications biologiques particulières. Il est donc intéressant d'étudier quel parti on peut tirer du retentissement humoral de la maladie pour en aider le diagnostic.

Nous allons envisager tour à tour les procédés de *déviation du complément* et la mise en évidence de l'*allergie chancrelleuse*.

A. — La réaction de déviation du complément

Gallia, dès 1907, a étudié les résultats de cette réaction. S'ils n'offrent qu'un intérêt pratique restreint, ils acquièrent une grande importance au point de vue de la pathologie générale, montrant que l'infection a un retentissement rapide sur l'organisme entier.

L'auteur italien emploie deux antigènes différents : Le premier est le produit de râclage d'un chancre mou préalablement lavé à l'eau stérilisée. Ce produit est délayé dans un mortier stérilisé avec de la poudre de verre, puis repris par une solution saline physiologique à 8 °/₀₀. Cette émulsion est centrifugée puis inactivée par un séjour d'une demi-heure à 56°. On la mélange au sérum sanguin étudié qui a été inactivé par un chauffage semblable, et à de l'alexine fraîche (sérum de cobaye recueilli la veille). Quatre à cinq heures plus tard on ajoute le complexe hémolytique : sérum de cobaye-anti-lapin inactivé et globules rouges de lapin lavés.

Dans d'autres cas l'antigène employé par Gallia était

une émulsion de bacilles de Ducrey cultivés sur le milieu de Bruschettini.

Mais les résultats de Gallia ont porté sur un trop petit nombre de cas pour fixer sur la valeur de sa méthode.

D'autres auteurs ont renoncé à cette recherche faute d'un antigène assez sensible, Tetsuta Ito qui la tenta le premier a eu un échec en employant une émulsion streptobacillaire phéniquée. Muller et Otto-stein n'ont pas été plus heureux.

Plus récemment, Miravent, Quinga et Sosa ont conclu de leurs expériences qu'il est impossible de démontrer la présence d'anticorps dans le sérum de l'homme malade et même dans le sérum de lapins ou de chevaux immunisés.

Teissier, Reilly et Rivalier ont publié en 1925 les résultats des recherches qu'ils ont faites à ce sujet et qui ont abouti.

Le premier point sur lequel ces auteurs insistent est la nécessité de posséder un *antigène très sensible* « qui met en évidence une réaction spécifique dans des conditions où elle semblait impossible à obtenir jusque-là ».

Préparation de la streptobacilline.

Ils utilisent un antigène microbien soluble dont la préparation est possible grâce à leur procédé de culture qui fournit, comme nous l'avons indiqué, des colonies très abondantes.

Ils suivent la technique que Besredka a imaginée pour l'extraction des endotoxines microbiennes. Celle-ci re-

pose sur le broyage minutieux et prolongé des corps microbiens desséchés et additionnés de sel marin ; la poudre microbienne est reprise par l'eau distillée neutre et l'émulsion est maintenue à la glacière pendant vingt-quatre heures. Le liquide, clair ou opalescent, décanté après centrifugation, constitue l'antigène qu'ils nomment la *streptobacilline*.

Cet antigène est un liquide albumineux contenant en moyenne un gramme par litre de substances protéiques en solution instable, devenant plus stable par une légère alcalinisation. Ses propriétés biologiques sont liées aux albumines contenues. Elles disparaissent quand on élimine ces dernières par précipitation ou qu'on les fait digérer par un ferment protéolytique. Par contre elles résistent à la chaleur et à l'action d'antiseptiques tels que le phénol, le formol, le thymol, etc...

Nicolau et Banciu ont présenté au congrès de dermatologie de Strasbourg, en 1928, les résultats de leurs recherches sur le même sujet. Nous avons déjà décrit le milieu de culture liquide qu'ils préconisent. C'est en partant des colonies ainsi obtenues qu'ils préparent deux antigènes différents : l'un est un produit soluble qu'ils appellent *ducréïne* et l'autre, préparé avec les corps bactériens, est l'*antigène figuré*.

Préparation de la ducréïne ou antigène soluble.

On ensemence une souche streptobacillaire, récemment isolée, dans un milieu contenant pour deux centimètres cubes d'eau physiologique, un centimètre cube de sang humain défibriné et trois centimètres cubes

de sérum humain. Cette formule n'est qu'une modification de leur milieu liquide primitif dans lequel, afin d'exclure de la réaction tout produit étranger, ils ont remplacé, pour la circonstance, la peptone par du sérum humain. Après un séjour de 48 heures à l'étuve à 36° les cultures sont gardées encore 5 à 6 jours à la température de la chambre, après quoi la partie liquide du milieu est décantée et filtrée à travers une bougie chamberland L_3 On obtient ainsi un liquide rosé, qu'on répartit dans des fioles et qu'on peut encore, si l'on veut, stériliser par tyndallisation à 56°, le produit étant thermostabile à cette température. Ce liquide, qui représente la ducréïne, constitue un excellent antigène pour la réaction de fixation comme aussi, d'ailleurs pour l'intradermoréaction dont nous aurons à nous occuper plus loin.

Ce produit est très stable et garde ses propriétés pendant des mois. Il est, comme on le voit, soluble et se trouve à l'état libre dans le milieu de culture. Il n'est donc pas extrait mécaniquement (par broyage ou trituration) des corps bactériens.

Ceci démontre, remarquent en passant les auteurs, que le streptobacille sécrète une toxine qui contrairement à l'opinion admise, ne reste pas entièrement fixée au corps du parasite, mais est capable de diffuser aussi, en quantité notable, dans le milieu ambiant (exnotoxine).

Préparation de l'antigène figuré.

On peut se servir pour cette préparation d'un milieu de culture à la peptone dont l'élimination est assurée par la série de lavages pratiquée ensuite.

Après un séjour de 48 heures à l'étuve à 36°, les cultures sont centrifugées afin que tous les éléments solides, bacilles et globules sanguins, se déposent au fond. Après décantation du liquide surnageant, on soumet le dépôt à une série de 5 à 6 lavages successifs, à l'eau distillée, jusqu'à ce que le liquide de lavage reste tout à fait clair. L'hémoglobine et la peptone sont ainsi éliminées. Il reste au fond du tube un petit dépôt constitué par des streptobacilles et des globules blancs dont la présence ne gêne pas la réaction. Le dépôt subit une agitation prolongée, suivant la méthode employée généralement dans la préparation des antigènes aqueux. Puis on le dilue de 50 à 100 fois son volume d'eau salée physiologique, on le répartit en fioles pour le stériliser par tyndallisation. L'antigène bactérien ainsi obtenu contient environ 600 à 750 millions de germes par centimètre cube.

Le mode de préparation correct des antigènes ne suffit pas à assurer leur perfection : la culture microbienne dont on part a une importance capitale : En premier lieu il semble que toutes les souches n'aient pas une activité équivalente et qu'il y ait avantage à cultiver un germe très virulent provenant d'un chancre mou avec bubon. En second lieu et surtout une souche longtemps repiquée sur milieux artificiels perd peu à peu ses propriétés antigéniques et finit par devenir inactive. Il est donc nécessaire, pour avoir un produit actif, de préparer un antigène avec des microbes isolés depuis peu, par conséquent de renouveler souvent ses souches (en moyenne tous les deux mois).

Applications de la réaction.

a) Teissier, Reilly et Rivalier emploient leur streptobacilline, brute ou purifiée. Selon la technique de Calmette-Massol ils mettent dans chaque tube de la réaction une dose fixe de sérum (2/10), une dose fixe d'antigène (1/10) et des doses croissantes de complément, à partir de la dose minima active, ce qui permet d'évaluer en chiffres le pouvoir fixateur du sérum.

Dans ces conditions l'antigène employé se montre dénué de tout pouvoir anticomplémentaire, et la réaction est facilement lisible.

Chez 56 malades atteints de chancre mou compliqué ou non compliqué d'adénopathie, les auteurs ont ainsi obtenu 53 résultats positifs, soit une proportion de 94 %. Au contraire chez 50 sujets non chancrelleux, convalescents de maladies infectieuses diverses ou syphilitiques en période secondaire ou tertiaire, 48 réactions ont été négatives. Les deux cas positifs concernaient des syphilitiques suspects de chancre mou antérieur. La syphilis ne saurait d'ailleurs être mise en cause, car la réaction de Wassermann faite simultanément, donna des résultats qui ne correspondaient aucunement à ceux de la réaction fixation en présence d'antigène chancrelleux.

b) Nicolau et Banciu ont fait des recherches pour éprouver les qualités antigéniques des produits qu'ils ont préparés. La dose maxima dépourvue de tout pouvoir fixateur non spécifique varie pour la « ducreïne »

entre 0 cc. 2 et 0 cc. 3 et, pour « l'antigène figuré », entre 0 cc. 15 et 0 cc. 2. Avec ces antigènes, employant 0 cc. 2 du premier et 0 cc. 15 du deuxième, ils ont pratiqué la réaction de fixation du complément chez 182 malades atteints de chancres mous, avec ou sans complications. Le sérum était toujours employé à l'état aussi frais que possible, et inactivé. Les réactions étaient toujours effectuées en faisant usage de tous les contrôles de rigueur : celui du sérum à examiner seul, celui de l'antigène en présence d'un sérum sûrement non chancrelleux (prélevé chez des enfants), ainsi que le titrage préalable du système hémolytique. La lecture des résultats n'était faite qu'au moment où les réactions étaient prêtes dans les tubes de contrôle. Parmi les 182 sérums mis en réaction, 108 ont été examinés avec les deux antigènes, 60 avec l'antigène soluble seul et 14 avec l'antigène figuré.

1° Dans le groupe de 108 sérums examinés avec les deux antigènes, les auteurs ont obtenu 101 résultats concordants : 76 positifs et 25 négatifs.

Parmi les 76 cas positifs, 34 fois il y avait correspondance parfaite entre le degré des réactions avec les deux antigènes (7 cas fortement positifs, 5 cas moyennement positifs, 9 cas faiblement et 13 très faiblement positifs). Dans les 42 autres cas, l'intensité des réactions était différente suivant l'antigène, à savoir, 18 fois la fixation était plus forte avec l'antigène soluble et, 24 fois, plus forte avec l'antigène figuré.

Chez 7 malades le sens de la réaction s'est montré discordant, les résultats étant, chez 6 d'entre eux, positifs

avec l'antigène figuré et négatifs avec la ducreïne et chez le septième inversement.

2° Dans le groupe de 60 sérums examinés seulement avec l'antigène soluble, on a observé 8 résultats fortement positifs, 10 moyens, 16 faibles, 10 très faibles et 16 négatifs.

3° Enfin les 14 sérums examinés seulement avec l'antigène figuré. 1 résultat a été fortement positif, 4 résultats moyens, 4 faibles, 2 très faibles et 3 négatifs.

En totalisant ces résultats, sur 182 sérums chancrelleux examinés, la réaction de fixation a été positive dans 131 cas, négative dans 51, ce qui représente un pourcentage de 78,15 de réactions positives.

Date d'apparition de la réaction.

Il est difficile de la fixer avec précision, mais il semble que l'apparition des sensibilisatrices dans le sérum soit assez précoce. Rivalier cite une réaction entièrement positive au 8e jour de l'infection, Nicolau et Banciu en ont également constaté dans la première décade, parfois d'emblée fortes. Mais en général la fréquence des résultats positifs augmente à mesure que les chancres vieillissent.

Rapport de la réaction avec les formes cliniques de la maladie.

Les auteurs sont d'accord pour indiquer la plus grande fréquence des résultats positifs lorsque la chancrelle se complique d'un bubon : 11 malades de Rivalier ayant des chancres mous assez récents et sans bubon

fournissent 8 résultats positifs et 3 négatifs. Chez 43 porteurs de bubons tous les résultats sont positifs.

Les auteurs roumains trouvent sur 107 chancres mous non compliqués, 76 réactions positives (71 %). Sur 75 chancres accompagnés d'adénite, de lymphite chancrelleuse, 64 réactions sont positives (85,3 %).

Intensité de la réaction.

Comme la fréquence elle semble devoir varier avec la forme clinique.

Le pourcentage des réactions fortes ou moyennes est, selon Nicolau et Banciu plus élevé dans les chancres compliqués, bien que les auteurs aient observé des bubons chancrelleux sans aucun retentissement sur l'état sérologique, alors même que les examens étaient répétés.

Les auteurs français, au contraire, mesurant le pouvoir fixateur en unités de complément déviées, obtiennent un chiffre faible à peu près constant : quel que soit le moment de l'évolution et la forme clinique, le taux d'alexine déviée ne dépasse guère 5 unités par centimètre cube de sérum. Deux fois seulement ils l'ont vu atteindre 15 unités et, dans 3 cas de chancre mou sans bubon, le pouvoir fixateur était inférieur à 5 unités (hémolyse partielle dans le premier tube).

Durée de la réaction.

Les cas étudiés à de longs intervalles sont trop peu nombreux pour qu'on puisse conclure nettement. Les premiers résultats sont, en tout cas, discordants « Le

pouvoir fixateur du sérum des chancrelleux survit, et de beaucoup, à leur guérison », déclare Rivalier. « Nous l'avons observé plus de trois ans après l'évolution d'un bubon, et il est probable qu'il se prolonge plus longtemps encore. Il n'est pas sans intérêt de rapprocher cette persistance des réactions humorales de la persistance, non moins longue, de l'état de sensibilisation des mêmes malades, témoigné par l'intradermo-réaction ».

Au contraire Nicolau et Banciu pensent que la durée des propriétés fixatrices du sérum est infiniment moins longue que celle de l'allergie cutanée. « Contrôlée au bout d'une année, la réaction était négative chez un malade ayant eu un résultat fortement positif à l'époque du chancre. Dans un autre cas la réaction avait considérablement faibli au bout d'un mois, passant de très fortement positive à faiblement positive. Enfin chez deux autres malades, elle était également en baisse 30 et 42 jours après la guérison du chancre ».

Conclusion.

Les résultats moins encourageants des auteurs roumains leur font conclure que « la réaction de fixation dans le chancre mou, vu le pourcentage important des faits négatifs, ainsi que sa durée plus courte, malgré son intérêt biologique, présente pratiquement une importance moindre que l'intradermo-réaction ».

Teissier, Reilly et Rivalier qui ont, semble-t-il, usé d'un procédé plus sensible et dont les résultats sont

beaucoup plus favorables considèrent au contraire la réaction comme spécifique et d'une valeur indéniable.

Rivalier, au Congrès de Strasbourg en 1928, déclare que la réaction « ne le cède en précision à aucune des recherches biologiques couramment employées. Elle est habituelle, mais non constante, dans le cas d'infection chancrelleuse localisée à la peau et elle devient la règle quand l'infection envahit les ganglions lymphatiques ».

Remarquons seulement que cette précision est obtenue au prix d'une technique délicate et de grandes précautions dans la préparation des antigènes. Cela limite la portée pratique de cette épreuve sur laquelle d'autres, beaucoup plus simples, et que nous allons étudier à présent, ont prévalu.

B. — Intradermo-réactions aux antigènes streptobacillaire

C'est Tetsuta Ito qui, en 1913, imagina cette réaction. Il inocula, dans la peau de 16 malades atteints de chancrelle, quelques gouttes d'une suspension de streptobacilles tués par le phénol. Chez les 16 malades, Ito observa une réaction locale, tandis que chez onze sujets indemnes la réaction ne se produisit pas. L'auteur japonais conclut qu'il s'agissait là d'un phénomène particulier et qui pouvait éventuellement servir au diagnostic.

Ces constatations n'avaient été vérifiées par aucun autre savant, ni par leur auteur, lorsque, servi par les progrès de sa technique Reenstierna reprit ses essais. On lui

doit d'avoir établi la spécificité de l'intradermo-réaction et de l'avoir fait entrer dans la pratique.

Il utilisa comme antigène des émulsions de cultures mortes, délicates à préparer en raison du caractère granuleux des cultures et de la présence de sang dans le milieu. Les émulsions doivent être homogènes et bien purgées d'hémoglobine.

La technique est celle de toutes les intradermo-réactions et consiste à injecter dans l'épaisseur du derme à la face externe de la région deltoïdienne ou de la cuisse avec une aiguille très fine, 1 à 2 dixièmes de centimètre cube de l'antigène.

La réaction est plus ou moins précoce, mais elle est toujours *durable* ; en général elle apparaît 8 à 10 heures après l'injection. Au bout de 18 à 24 heures elle atteint son maximum, persiste telle durant un jour, puis s'atténue peu à peu en 2 à 3 jours.

Dans les cas positifs, on observe au point inoculé, l'apparition d'une papule entourée d'une zone érythémateuse plus ou moins étendue ; la peau, au niveau de cette zone, est épaissie, œdémateuse.

Parfois la réaction peut être très forte et déterminer l'apparition d'une petite pustule. Reenstierna décrit plusieurs degrés à la réaction. Mais celle-ci est d'ordinaire si nette que la distinction des différents degrés est inutile : il est facile d'éliminer les fausses réactions telles que les sujets sensibles aux albumines étrangères (urticariens) peuvent en faire après l'inoculation de n'importe quel antigène non spécifique : une telle réaction est érythémateuse simple, et non papuleuse. Et

surtout elle est *précoce* et a presque complètement disparu au bout du délai de deux jours qu'on laisse avant la lecture.

Sur les 449 sujets dont Reenstierna a apporté en 1923 la statistique, 173 présentaient des lésions tenues cliniquement pour chancrelleuses et 27 semblaient bien en avoir été antérieurement porteurs. Sur les 173 porteurs actuels, 11 seulement ne réagirent pas et, pour 8 de ces 11 malades, il fut reconnu que le diagnostic clinique était erroné. 23 sur 27 des porteurs anciens de chancre mou réagirent ; l'infection, chez certains, remontait à dix ans et plus. Sur les 249 personnes indemnes et considérées, par leur interrogatoire, comme n'ayant jamais été atteintes de chancrelles, 5 seulement présentèrent une réaction. Ces 5 sujets (4 filles publiques et un vieux mulâtre) étaient évidemment suspects d'erreurs dans leurs souvenirs.

D'autres travaux, tels que ceux de Nicolle et Durand, ont confirmé la valeur de cette méthode qui semble *spécifique*, *constante*, pourvu que la lésion compte un certain nombre de jours d'existence : dans les statistiques de Ch. Nicolle elle n'a jamais manqué qu'une seule fois, en dehors des chancres très jeunes, et il s'agissait sans doute d'une lésion particulière.

Elle est, en général, *d'autant plus nette que la lésion est plus ancienne.*

Elle est *précoce* et apparaît parfois dès le huitième jour.

Enfin elle permet le diagnostic rétrospectif même après dix années et plus.

Le Pr Teissier, Reilly et Rivalier ont, comme nous l'avons vu, préparé pour étudier les déviations du complément des antigènes streptobacillaires. Leur *streptobacilline* s'est montrée très active et inoffensive pour les sujets sains.

Son *activité*, mise en évidence par l'expérimentation animale et humaine, ne semblera pas surprenante, si l'on tient compte de sa concentration : un centimètre cube du produit représente en effet les albumines extraites de deux centigrammes de corps microbiens secs, soit douze centigrammes de corps microbiens frais.

Son *innocuité* pour l'homme sain et remarquable : injectée dans le derme, elle ne détermine aucun accident local. Injectée sous la peau ou dans les muscles, elle n'entraîne ni douleur, ni réaction générale, à la condition de ne pas dépasser 1 cc. Au delà de cette dose, on peut voir survenir un léger mouvement fébrile.

Par contre l'innocuité cesse lorsqu'on s'adresse à la voie intraveineuse. Dans ces conditions, l'homme sain fait preuve d'une intolérance complète. Une dose minime (1/200, 1/300 de centimètre cube), introduite dans la veine, suffit à déclancher des accidents de choc violent avec frisson et fièvre, comme si l'on avait injecté une suspension microbienne.

Une étude chimique sommaire de l'antigène permet d'expliquer cette intolérance : Les protéines microbiennes peuvent en effet être scindées en deux fractions équivalentes par l'action de l'acide acétique à froid.

L'une, *acétoprécipitable*, est formée de nucléoalbumines ; l'autre *acétosoluble*, de globulines microbiennes.

Le pouvoir antigène appartient aux deux, mais les accidents de choc ne dépendent que des premières. Redissoutes en effet dans une liqueur très légèrement alcaline, les nucléo-albumines injectées par voie veineuse déclanchent les mêmes phénomènes de choc. Au contraire la solution de globulines, une fois neutralisée, représente un antigène deux fois moins actif mais qui est devenu tout à fait inoffensif pour l'homme sain, alors même qu'on l'introduit dans les veines à la dose de 1 ou 2 cc.

Les auteurs ont donné à ce dernier produit le nom de *streptobacilline purifiée* et se sont trouvés ainsi en possession de deux antigènes l'un brut, plus actif, mais injectable seulement sous la peau ou dans les muscles, l'autre purifié, deux fois moins actif et injectable par toutes les voies.

Ils ont, avec ce matériel, étudié l'intradermo-réaction sur une centaines de malade et 50 sujets témoins. Les résultats étaient parallèles à ceux du procédé courant que nous avons décrit en premier lieu, mais les phénomènes inflammatoires étaient plus intenses. Aussi ont-ils dû diluer leurs antigènes (4 fois pour la streptobacilline brute, 2 fois pour la purifiée) car cette sensibilité excessive risquait d'être un inconvénient,et ils en injectent 1/20 de centimètre cube dans le derme.

Nicolau et Banciu ont eu également l'occasion d'étudier leur antigène, soluble et figuré, dans les infections chancrelleuses. Ils emploient en intradermo-réaction 2/10 de centimètre cube de chaque produit et lisent les résultats 24 heures après l'injection.

Ils divisent les réactions, suivant leur intensité, en *fortes :* zone érythémato-œdémateuse de 4 à 8 cm. de diamètre avec, en son centre un soulèvement papuleux de 1 cm. de diamètre.

Moyenne : zone érythémateuse de 2 à 4 cm. avec papule centrale, sans vésiculation.

Faible : zone érythémateuse ne dépassant pas 2 cm., papule centrale peu dessinée.

Très faible : réaction sans papule centrale réduite seulement à un érythème de la taille d'une pièce de 50 centimes.

Ils considèrent comme négatifs les cas où ils n'observent aucune réaction après 24 ou 36 heures ainsi que ceux ne présentant qu'une petite rougeur punctiforme ou lenticulaire, sans infiltration, à l'endroit piqué.

Afin de comparer la valeur de leurs deux antigènes, les auteurs ont injecté, chez 65 malades simultanément les deux produits, dans des points symétriques de chaque avant-bras. 79 malades n'ont été éprouvés qu'à la ducréine et 33 à l'antigène figuré. Au total 177 malades atteints de chancres mous confirmés bactériologiquement, s'accompagnant ou non de complications.

Dans la première série de 65 malades chez qui la comparaison était faite entre les deux antigènes 58 résultats ont été positifs, la ducréine manifestant, dans plus de la moitié des cas, des propriétés antigéniques plus marquées que le produit bacillaire. En outre deux cas ont été discordants positifs à la ducréine et négatif à l'antigène figuré.

Les 5 cas négatifs étaient des chancres mous géni-

taux dont trois avec adénites et qui dataient de 12 à 33 jours.

Des 79 malades injectés à la ducréine 76 ont réagi. Les 3 autres avaient des chancres datant de 10 à 15 jours, dont 2 avec bubons.

Enfin parmi les 33 malades éprouvés à l'antigène figuré seul, deux porteurs de chancres au 25e et au 33e jour, ont présenté une réponse négative.

Au total sur 177 malades, 167 intradermoréactions ont été positives et 10 négatives : 94,35 % de résultats positifs. Le détail de la statistique montre cependant 7 résultats très faiblement positifs que leur absence d'infiltration locale aurait plutôt fait classer comme négatifs par les auteurs français.

En outre, parmi les 10 cas négatifs, 2 sont devenus positifs après 5 et 7 injections de vaccin. L'intradermoréaction contrôlée chez les autres à plusieurs reprises est demeurée constamment négative.

Lortat-Jacob et ses collaborateurs, qui ont au congrès de Strasbourg en 1928 communiqué les résultats de leurs intradermoréactions trouvent une proportion de cas négatifs encore plus grande (25 %) chez les chancrelleux. Payenneville avec le même antigène (vaccin « Dmelcos ») à 18 % d'échecs. Nicolas et Lacassagne n'en accusent que 5 %.

Mais, comme le fait remarquer Hudelo, la qualité irrégulière du vaccin commercial explique peut-être que les résultats soient moins bons pour certains auteurs que pour ceux qui préparent eux-mêmes leurs antigènes, avec des techniques rigoureuses (émulsion de Reens-

tierna, streptobacilline de Teissier, Reilly et Rivalier, ducréine de Nicolau et Banciu).

Fièvre de l'intradermo-réaction.

En dehors des réactions fébriles qui surviennent après les injections thérapeutiques de vaccin antichancrelleux, Hudelo et Garnier ont signalé une élévation thermique succédant à l'intradermoréaction. Ils l'ont constatée dans 45 % des cas, accompagnant les réactions fortement positives. La fièvre, modérée, ne dépasse guère 38°. Elle est à son maximum vers la sixième heures qui suit l'injection, pour redescendre en 3 à 6 heures. Dans un cas elle a cependant atteint 39°2 et duré 48 heures.

Cette fièvre, comme celle qui est secondaire à la vaccinothérapie et dont nous reparlerons plus loin, paraît être une réaction spécifique. Elle vient révéler l'intensité de la sensibilisation et son existence permet de prévoir l'importance des réactions vaccinales et, partant, l'efficacité de la thérapeutique.

Date d'apparition de la réaction.

Comme nous l'avons signalé la réaction n'est pas d'emblée positive chez les porteurs de chancre mou, et il faut une sorte d'*incubation humorale*, comme dans la syphilis, pour que l'organisme réagisse. La clinique enseigne que le délai est d'une semaine environ (Reenstierna, Ch. Nicolle, Teissier, Reilly et Rivalier, Hudelo). Nicolau et Banciu chez un sujet sans antécédents chancrelleux et qui présentait un chancre expérimental ont

vu la réaction devenir positive le 7e jour. Nicolas et Lacassagne opérant de la même façon sur 8 sujets trouvant une intradermoréaction positive :

Dans 3 cas 10 jours après l'apparition du chancre.
Dans 2 cas, 9 jours après.
Dans 2 cas, 7 jours après.
Dans 1 cas, 19 jours après.

Rapport entre la réaction et la forme clinique de la maladie.

Tous les auteurs sont d'accord pour constater des résultats d'autant plus intenses que les lésions étaient plus anciennes et plus compliquées « La réaction se montre plus forte dans les cas de chancres avec bubon que dans les cas de chancres sans complications, plus forte encore dans les cas de bubons bilatéraux ou de bubons chancrellisés » (Nicolas et Lacassagne). Mais elle est surtout intense dans les cas de récidive, alors même que la dernière lésion n'est qu'un chancre sans bubon, apparu depuis peu.

Durée de la réaction.

La réaction demeure longtemps positive après extinction de l'infection. Chez les malades de Reenstierna, certains, qui présentaient une réaction nette, avaient eu la chancrelle dix ans plus tôt.

Dans 15 cas qu'étudient Nicolas et Lacassagne et dont l'infection remontait à plus de quatre ans, 14 fois la réaction est franchement positive. Un des malades avait

eu son chancre mou, 21 ans auparavant. Nicolau et Banciu citent un cas où l'intervalle est de 32 ans.

Cette persistance risque d'être gênante dans l'appréciation d'un résultat positif, lorsqu'il s'agit de juger la lésion actuelle d'un malade dont les antécédents sont peu précis.

Les inoculations profondes d'antigène streptobacillaire.

Le Pr Teissier, Reilly et Rivalier se sont attachés à l'étude des réactions générales provoquées chez les chancrelleux par l'inoculation intramusculaire ou intraveineuse de la streptobacilline. La grande efficacité thérapeutique de ces injections leur ont permis d'étendre les recherches à 101 malades.

A. — *Réactions consécutives à l'injection intramusculaire de streptobacilline brute.*

L'injection de cet antigène à un malade porteur d'un chancre mou ou d'un bubon, ne détermine qu'une réaction locale légère ; par contre les réactions générales sont constantes mais très variables d'un sujet à l'autre. *Son intensité est parallèle à l'étendue des phénomènes inflammatoires engendrés par l'inoculation intradermique de streptobacilline.* Aussi pour déterminer, chez différents malades, des effets similaires est-il nécessaire de leur injecter des doses variables d'antigène, dont la proportion pourra s'étendre de 1 à 5 et même davantage (de 1/20 à 1/4 de centimètre cube de l'antigène

brut) après avoir préalablement évalué l'intolérance du malade par une intradermo-réaction.

L'épreuve pratiquée chez 65 malades détermine vers la 6e heure une montée thermique à 38°5-39 s'accompagnant de céphalée et de frissons. Puis, après une descente éphémère, la température s'élève de nouveau vers la 24e ou la 30e heure. Cette deuxième poussée s'éteint en lysis et tout est normal au quatrième jour. Ces deux poussées de fièvre, l'une précoce, brusque et fugace, l'autre tardive, lente, plus durable, qui se retrouvent chaque fois à quelques variantes symptomatiques près, *constituent une réaction spécifique*, traduisant l'intolérance de l'organisme vis-à-vis de l'antigène homologue, au même titre qu'une intradermo-réaction.

B. — *Inoculation intraveineuse de streptobacillaire purifiée.*

Elle détermine, chez le chancrelleux, un conflit entre l'antigène et l'organisme sensibilisé beaucoup plus soudain que lorsqu'on s'adresse à la voie intramusculaire. On assiste à un syndrome de choc que rien ne permet de distinguer de celui qu'engendrent différents colloïdes. C'est pourtant là une réaction spécifique puisque chez un individu sain des doses cinq fois plus fortes du produit sont incapables de le faire apparaître. D'ailleurs, après une chute légère de la température, on assiste à une reprise de la fièvre qui se maintient durant 3 ou 4 jours, comme après l'injection intramusculaire.

Quelle que soit la voie d'inoculation profonde employée,

l'allergie chancrelleuse se traduit donc par une réaction spécifique : la succession de deux épisodes fébriles dont la précocité et la violence sont augmentées si l'on choisit la voie veineuse.

Cette réaction diminue d'intensité lorsqu'on renouvelle les injections et vers la 3e ou 4e piqûre le malade est devenu insensible à des doses même fort élevées d'antigène.

Cette désensibilisation est d'autant plus rapide, et plus facile à atteindre que la susceptibilité du chancrelleux avant tout traitement était plus vive à l'égard de la streptobacilline.

A sensibilisation égale, les malades acquièrent d'autant plus vite l'accoutumance que la quantité d'antigène injectée a favorisé la production d'une plus forte réaction.

La solidité de cette désensibilisation paraît, elle aussi, liée à la quantité d'antigène injecté. Mais notons qu'une telle désensibilisation à l'antigène chancrelleux n'entraîne pas un état réfractaire : l'allergie des chancrelleux représente une hypersensibilité acquise vis-à-vis des *antigènes* du bacille de Ducrey, qui n'a rien à voir avec la réceptivité vis-à-vis de ce *germe vivant*. Un individu sensibilisé n'est pas plus apte qu'un sujet normal à contracter un nouveau chancre mou et, réciproquement, sa *désensibilisation* par des injections d'antigène ne lui confère aucune *immunité*. Il y a donc là une distinction fondamentale à établir faute de quoi on ne pourrait comprendre ni les caractères physiopathologiques de l'infection chancrelleuse, ni le mode d'action de la vaccinothérapie.

Rapports entre les réactions aux injections d'antigènes et la réaction de fixation. Leur signification.

L'état de sensibilisation s'accompagne régulièrement de modifications humorales décelées par la réaction de fixation. Cette concomitance de deux effets liés à une même cause est intéressante à enregistrer. Par contre on ne peut guère établir un lien plus étroit entre les deux phénomènes, dont les variations ne sont pas parallèles.

Nicolau et Banciu, utilisant les antigènes qu'ils ont préparés, ont pratiqué simultanément, chez 100 malades porteurs de chancres mous compliqués ou non, la réaction de fixation et l'intradermoréaction. Chez 78 malades les résultats ont été concordants (les deux réactions fournissant la même réponse). Chez 22, il y a eu discordance.

Les cas concordants comportaient 73 résultats positifs et 5 négatifs (au nombre desquels un chancre mou compliqué d'adénite, un chancre simple datant de 30 jours et 3 chancres simples plus récents).

Les cas discordants étaient composés de 20 cas à intradermoréaction positive avec déviation du complément négative et deux cas où l'inverse s'était produit.

Ainsi dans les trois quarts des cas l'allergie cutanée et les modifications sérologiques coexistent et dans les autres cas c'est presque toujours la réaction de fixation qui se montre en défaut.

La fréquence des cas où les réactions concordent, soulignée par Teissier, Reilly et Rivalier, semble prouver

qu'un mécanisme commun détermine ces différentes propriétés des tissus. Est-ce une sensibilisation provoquée par des décharges, dans l'organisme, de toxines streptobacillaires ?

Chez l'homme sain les auteurs français constatent que des injections répétées de l'antigène sont incapables de faire apparaître, aux doses usuelles, des sensibilisatrices dans le sérum, non plus qu'à créer artificiellement une allergie chancrelleuse. Aussi pensent-ils que ce ne sont pas les toxines mais des produits nouveaux, résultant peut-être du conflit entre les bacilles vivants et les cellules de la peau ou les leucocytes.

Au contraire chez un sujet atteint de chancre mou, l'injection de petites doses répétées d'antigène entraîne une ascension rapide du taux des anticorps préexistants, d'autant plus élevée que l'état de sensibilisation est plus intense.

Nicolau et Banciu ne partagent d'ailleurs pas cette façon de voir et ont obtenu, chez des sujets sains, par des injections répétées de leurs antigènes, des résultats positifs (intradermo-réactions et déviations du complément) mais, il est vrai, à un faible degré et transitoirement.

Ils ont essayé également la sensibilisation passive des téguments, suivant le procédé de Prausnitz et Küstner : Dans un même point de la peau ils injectent successivement du sérum fortement fixateur provenant de malades chancrelleux, puis, à intervalles variables, l'antigène streptobacillaire.

Les résultats ont été constamment négatifs.

Ces dernières recherches sont riches de conséquences théoriques mais ne nous apportent pas de procédés supplémentaires actuellement utilisables en pratique, pour établir un diagnostic.

Nous devons retenir du présent chapitre l'intérêt de la déviation du complément et surtout de l'intradermo-réaction avec les réserves que nous avons indiquées en cours de route.

CRITIQUE DES ÉPREUVES BIOLOGIQUES

Nous avons, dans les pages qui précèdent, montré les différents procédés qui doivent étayer le diagnostic souvent hésitant du chancre mou. Pour chacun nous avons montré les techniques et leurs difficultés pratiques.

En clinique journalière l'examen direct des sécrétions suffit en général à faire la preuve bactériologique d'une infection à streptobacille. Mais assez souvent la recherche reste négative. Nous savons que la culture est trop délicate à réussir pour éclairer à coup sûr les diagnostics qui restent obscurs.

L'inoculation à l'animal est une opération difficile et qui ne réussit véritablement qu'en utilisant la sécrétion d'un chancre expérimental de réinoculation.

L'auto-inoculation est un procédé, très pratique mais non exempt d'inconvénients si on emploie l'intradermo-réinoculation de Ravaut, non exempt d'échecs avec la cuti-réinoculation classique.

La réaction de fixation ne donne pas à tous les auteurs les résultats satisfaisants obtenus par Teissier, Reilly et Rivalier.

Enfin l'intradermo-réaction aux antigènes streptobacillaires qui réunit le plus de suffrages auprès des différents auteurs qui l'ont étudiée a contre elle sa trop longue persistance après un premier chancre mou et, tout au moins avec les antigènes usuels du commerce, un certain nombre de cas défavorables, variable suivant les statistiques.

La multiplicité des moyens de diagnostic nous fait cependant espérer qu'au moins dans la très grande majorité des cas certains d'entre eux fournirent la réponse nécessaire. Cependant Gougerot, Joyeux, Burnier et Paul Blum, n'utilisant pas il vrai tous les procédés connus, ont observé des cas où toutes leurs recherches restaient en défaut (Société de dermatologie, 13 mars 1930).

Obs. I. — Un malade a des chancres mou et un gros bubon. L'examen direct, l'auto-inoculation, l'intradermo-réaction répétée au 23e et au 34e jour, sont négatifs. On pouvait donc douter de la nature chancrelleuse des lésions. Or, au 80e jour, le malade est porteur d'un abcès ulcéré du médius droit dans le pus duquel on trouve des bacilles de Ducrey. Sa femme, à ce moment, est atteinte d'une adénite inguinale droite, sans chancrelle porte d'entrée. L'examen direct du pus de ce bubon, l'intradermo-réaction sont négatifs.

Obs. II. — Un malade a trois petits chancres balano-préputiaux en voie de cicatrisation, et un très gros bubon de l'aine droite. L'examen direct et l'auto-inoculation du pus ganglionnaire, l'intradermo-réaction, sont négatifs au 10e jour. La femme soupçonnée ne présente aucune lésion. Quatre injections de dmelcos restent sans effet. On peut donc

douter du diagnostic de chancre mou, mais vers le 90e jour le malade revient avec un bubon gauche. L'intradermo-réaction au dmelcos est alors fortement positive.

Obs. III. — Ce malade a été présenté en février 1930 à la société de dermatologie pour une lésion végétante et ulcéreuse de la face dorsale de la langue, datant du début de septembre. L'examen direct révèle des bâtonnets ayant la morphologie du bacille de Ducrey. Mais on peut en douter car l'auto-inoculation et les ensemencements sont négatifs.

En même temps il a eu le 3 septembre un petit chancre du filet préputial qui a guéri en une huitaine et, peu après, des bubons suppurés et ulcérés de l'aine gauche. L'examen direct, les cultures, l'auto-inoculation, du pus de ce bubon ainsi que l'intradermoréaction sont négatifs le 26 octobre.

La réaction de Wassermann est négative. Mais la biopsie de la langue, montrant un plasmome, pourrait orienter vers le diagnostic de syphilis. Cependant le traitement d'épreuve par le novarsénobenzol et par le bismuth restent inefficaces.

Le malade avait été autrefois suspecté de tuberculose On pense à cette étiologie que contredit le résultat négatif d'une inoculation au cobaye, faite avec un fragment biopsié de la langue.

On revient alors à l'hypothèse de chancre mou, mais les injections de dmelcos sont peu ou pas efficaces.

Or la femme du malade a, elle aussi, depuis septembre, un gros bubon suppuré de l'aine gauche, sans chancre porte d'entrée. Les examens directs du pus restent négatifs. L'obscurité persiste donc.

Heureusement pour le diagnostic, la maîtresse a des chancrelles anales contenant à l'examen direct du bacille de Ducrey.

Dans ces cas dont le dernier est particulièrement démonstratif, tous les critères biologiques sont restés

tout d'abord en défaut et aucun n'a permis d'affirmer d'une façon absolue la nature chancrelleuse des lésions qu'indiquait la clinique. Il a fallu attendre l'*évolution* ou les *confrontations* avec les partenaires pour affirmer le diagnostic.

CONCLUSIONS

Depuis quelques années les méthodes biologiques destinées au diagnostic du chancre mou se sont enrichies. Des techniques nouvelles de culture et d'inoculation à l'animal, d'auto-inoculation à l'homme ont été apportées.

Les travaux concernant la réaction de fixation pratiquée avec le sérum des malades, les tests allergiques aux antigènes streptobacillaires tout en modifiant profondément nos connaissances sur la physio-pathologie des infections chancrelleuses, nous ont procuré de nouveaux procédés de diagnostic. Cependant aucune de ces méthodes ne fournit une sécurité absolue et même lorsqu'on a recours à plusieurs d'entre elles il faut, dans certains cas, attendre l'évolution des lésions ou recourir à des confrontations avec les partenaires des malades pour affirmer le diagnostic d'une affection chancrelleuse.

Vu, le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu, le Président de la thèse,
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Audry. — *Gaz. hebdom. de méd. et de chir.*, 1893.

Bizard et Sicard. — Reproduction expérimentale du chancre simple chez le singe (*Soc. de biol. de Paris*, 11 novembre 99).

F. Bezançon, V. Griffon et L. Le Sourd. — Culture du microbe du chancre mou (*Presse Méd.*, 12 décembre 1901, n° 102, p. 385 et *Ann. dermat et syph.*, 1901, n° 3).

P. Durand. — Nouvelles recherches sur la présence constante du streptobacille de Ducrey dans les bubons chancrelleux. Réunion dermat. de Strasbourg, 1928 (*Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et de syph.*, 1928, n° 7, p. 744).

Dugue. — The soft chancre (*Ann. J. of derm.*, août 1907, p. 357).

Ducrey. — Recherches expérimentales sur la nature intime du principe contagieux du chancre mou (*Congr. internat. de dermato.*, Paris, 1889).

Gallia. — De la présence de sensibilisatrices dans la sécrétion du chancre mou démontrée par la méthode de la déviation du complément (*Ann. des mal. vénér.*, novembre 1907, p. 827).

Gobert et Janin. — Recherche de l'intradermoréaction de Reenstierna chez des sujets ou sains, ou porteurs de chancres mous, ou suspects d'en avoir été porteurs antérieurement (*Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, octobre 1924, p. 304).

Gougerot, Joyeux, Burnier et Paul Blum. — Les critères bactériologiques du chancre mou : leur insuffisance (*Bull. Soc. Fr. de Derm. et syph.*, 1930, 13 mars, n° 3, p. 350).

Gravagna. — Sulla coltura del bacillo dell'ulcera venerea (*Giorn. ital. delle mal. veneree e della pelle*, 1907, p. 637).

Hababou-Sala. — Nouvelles recherches sur le streptobacille de Ducrey (*Bull. Soc. fr. de derm. et syph.*, 1925, n° 4).

Himmel. — Contribution à l'étude de l'immunité des animaux vis-à-vis du bacille du chancre mou (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, décembre 1901).

Hudelo et Garnier. — A propos de l'intradermoréaction vaccinale. Réun. dermat. de Strasbourg 1928 (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 1928, n° 7, p. 674).

Istamanov et Akopiantz. — Comptes rendus de la Soc méd. de Tiflis, 1897.

Jullien. — *Ann. de derm*, 1892, p 473.

Jaga G. — Bactériologie de l'ulcère vénérien (*Arch. ital. di derm. sifil. e vener.*, mars 1930, vol. V, fasc. 4, p. 369).

Jansion. — Discussion, in *Bull. de la Soc. fr. de derm. et syph.*, 1930, 13 mars, n° 3, p. 352).

Krefting. — *Arch. für dermat.* 1892.

Ledecq. — Contribution à l'étude du diagnostic et du traitement du chancre mou (*Bruxelles méd.* 26 juil. 1915, p. 1245)

Lefèvre P. — Le chancre mou d'après les données récentes sur sa pathologie et son traitement (*Rev. méd. fr.*, oct. 1926, n° 7, p. 397).

Lenglet. — Culture pure du bacille de Ducrey. (*Soc. fr. de dermato et de syph.*, séance du 10 novembre 98 et Bull. méd. 1898, p. 1051).

Le Petit. — Historique du chancre mou (*Thèse Paris* 1913).

Lévy G. — Diagnostic bactériologique du chancre mou (*Gaz. méd. de Paris*, 15 mai 1927, p. 293).

Luxardo. — Riproduzione sperimentale dell' ulcera venerea nel coniglio (*Rivista veneta di sc. med.* 15 janvier 1903).

Luxardo. — Contributo all. batteriologia dell'ulcera venerea *(ibid.* 15 février, 1903).

Minne. — Bactériologie du chancre mou (*Ann. de la soc. de méd. de Gand.* 1905, t. LXXXV, p. 207).

Milian. — Discussions *(Bull. soc. fr. de dermat. et syph.*, 1930, p. 352 et 699).

Nicolas, Lacassagne et Zeitoun. — L'intradermo-réaction dans l'infection chancrelleuse *(J. de méd. de Lyon,* 20 mai 1927, VIII, n° 177, p. 245).

Nicolas et Lacassagne. — L'intradermo-réaction chancrelleuse. Sa valeur diagnostique. Ses variations à l'état allergique et anergique. Réunion derm. de Strasbourg 1928 (*Bull. soc. fr. derm. et syph.* 1928, p. 662).

Nicolle. — Recherche sur le chancre mou (*Thèse Paris* 1893 et *Méd. moderne,* 1893, n° 58).

Nicolle. — Reproduction expérimentale du chancre mou chez le singe (*Presse méd.* 4 nov. 1899, n° 88, p, 265 et *Soc. de biol. de Paris,* 7 octobre 1899).

Nicolle. — Isolement, culture et conservation dans les laboratoires du streptobacille du chancre mou (*C. R. de la Soc. de biol.* 1923, t. LXXXVIII, n° 12, p. 871 et *Acta dermato vener*, oct. 1928, p. 353.

Nicolle et Durand. — Les acquisitions récentes au sujet du diagnostic et du traitement du chancre et de ses complications (*Press, Méd.*, 27 décembre 1924, p. 1033).

Nicolau et Banciu. — La culture du streptobacille en milieu liquide. Réunion dermat. de Strasbourg, 1928 *(Bull. Soc. fr. de derm. et de syph.*, 1928, p. 640).

Nicolau et Banciu. — Sur le chancre simple expérimental chez le lapin (*Ibid*, p. 643).

Nicolau et Banciu. — Recherches sur l'intradermo-réaction dans le chancre mou *(Ibid*, p. 666).

Nicolau et Banciu. — Recherches sur la réaction de Bordet dans le chancre mou (*Ibid*, p. 670).

Nicolau et Banciu. — Essai de sensibilisation expérimentale active aux antigènes chancrelleux (*Ibid*, p. 682).

Payenneville. — Valeur diagnostique de l'intradermoréaction par le vaccin streptobacillaire Dmelcos (*Ibid*, p. 680).

Petersen. — Culture du bacille de Ducrey (*Centrabl. für bacter u. parasitenkunde*, 1893, XIII et *Wratch*, 1895, n° 5).

Queyrot. — Etude sur la coloration et la culture du bacille de Ducrey (*Thèse Lyon*, 1903).

Quinquand et Nicolle. — Soc. de derm. et de syph, 7 juillet 1892.

Ravaut et Rabeau. — L'intradermo-inoculation des lésions chancrelleuses (*Bull. Soc. fr. derm. et syph.*, 1930, n° 5, p. 593).

Ravaut, Rabeau et Didier Hesse. — Bubon sans chancre à évolution lente. Démonstration de sa nature chancrelleuse par l'intradermo-inoculation du pus. Négativité des autres procédés (*Ibid*, n° 6, p. 700).

Reenstierna. — Chancre mou expérimental chez le singe et le lapin (*Acta dermatovenerolog.*, mars 1921, n° 1). Recherches sur le bacille de Ducrey (*Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, t. XII, n°s 3-4, décembre 1923, p. 273).

Reilly. — L'état allergique dans le chancre mou vis-à-vis des inoculations profondes d'antigène... Réunion derm. de Strasbourg., 1928 (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph*, 1928, p 659).

Rivalier. — Méthodes et milieux de culture du b. de Ducrey. Obtention des antigènes (*Ibid.*, p. 648).

Rivalier. — Etat allergique dans le chancre mou vis-à vis des inoculations cutanées d'antigène (*Ibid*, p. 653).

Rivalier. — La réaction de fixation dans le chancre mou (*Ibid*, p. 656).

Rivière. — *Journ. des conn. méd.*, 4 mai 1893.

Robin A. — Inoculations négatives de pus provenant de bubons (*C. R. Soc. de biol. de Paris*, 1884, p. 728).

Simon L. G. — Présence du b. de Ducrey dans le pus de

bubons chancrelleux (*C. R. Soc. de biol. de Paris*, 17 mai 1902).

Straus I. — Sur la non virulence du bubon qui accompagne le chancre mou (*C. R. de la Soc. de biol*, 1884, pp. 641 et 726).

Teissier, Reilly et Rivalier. — La réaction de fixation au cours de l'infection chancrelleuse (*XVIII^e Congr. fr. de méd.*, Nancy, 16-19 juillet 1925).

Teissier, Reilly et Rivalier.— Recherches expérimentales sur l'infection chancrelleuse (*Jour. de physio. et patho. gén.*, t. XXV, n° 2 juin 1927, pp. 268, 292, 319).

Thibierge, Ravaut et Le Sourd. — Chancre simple expérimental de la paupière chez le singe (*Bull. et mém. de la Soc. méd. hôp. de Paris*, t. XXII, 2 juin 1905, p. 472).

Terzaghi. — Della natura della ulcera semplice contagiosa, desunta dallo studio istobatteriologico e clinico (*Clin. dermosifilo. di univers di. Roma*, mars 1906, p. 23).

Tomasczewski. — *Arch. für Dermat. u. Syph.*, Bd. LXXI, 41, 1905).

Tzanck et J. Dalsace. — Chancre mou vulvaire (*Bull. Soc. fr. de derm et de syph.*, juin 1930 n° 6. p. 698).

Unna. — Le streptobacille de l'ulcère mou (*Monatschrift. f. pesk. Dermat.*, 1892, t. XIV et 1895, t. XXI).

Venturi. — Allergia cutanea nell'infezione da streptobacillo de Ducrey (*Gior. it. di. derm. e sifilo*, juin 1928, p. 958 et octobre 1929, p. 495).

Zeitoun. — Contribution à l'étude de l'intradermoréaction par le vaccin antistreptobacillaire de Nicolle et Durand (*Thèse Lyon*, 1926-27).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9
Bactériologie 11
Les inoculations 19
Les réactions biologiques générales 33
Critique des épreuves biologiques 59
Conclusions 63
Bibliographie 65

1930. Saint-Amand (Cher). — Imprimerie A. CLERC.